Tolrest®

cloridrato de sertralina

25 mg, 50 mg, 75 mg e 100 mg

Comprimidos revestidos

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg: embalagem calendário com 14 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 50 mg: embalagem com 21 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 75 mg: embalagem calendário com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 100 mg: embalagem com 20 comprimidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
cloridrato de sertralina
(correspondente a 25 mg de sertralina base).....28 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, amido, lactose monoidratada, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.
Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
cloridrato de sertralina
(correspondente a 50 mg de sertralina base).....56 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, amido, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo FDC nº 6 laca de alumínio.
Cada comprimido revestido de 75 mg contém:
cloridrato de sertralina
(correspondente a 75 mg de sertralina base).....84 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, amido, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e dióxido férrico amarelo.
Cada comprimido revestido de 100 mg contém:
cloridrato de sertralina
(correspondente a 100 mg de sertralina base).....112 mg
Excipientes: croscarmelose sódica, amido, lactose monoidratada, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e corante amarelo FDC nº 6 laca de alumínio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: o cloridrato de sertralina exerce efeitos benéficos em transtornos como depressão, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, no tratamento de fobia social (transtorno da ansiedade social) e no transtorno dos sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM). O cloridrato de sertralina atua sobre a serotonina, um neurotransmissor presente no cérebro, ajudando a aliviar os sintomas dos transtornos acima mencionados.
O início dos efeitos terapêuticos pode ocorrer dentro de 7 dias, podendo variar dependendo das características do paciente e do transtorno mental em tratamento.
Indicações do medicamento: em adultos este medicamento está indicado no tratamento da depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania. Está indicado também no tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC); do Transtorno do Pânico; do Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT); da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM); e no tratamento de fobia social (Transtorno da Ansiedade Social). Em crianças e adolescentes (6 a 17 anos) está indicado apenas no tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC).
Riscos do medicamento:
Contra-indicações: a sertralina não é indicada para uso em crianças até 5 anos de idade.
Está contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de sertralina ou aos demais componentes da fórmula, e para pacientes em uso concomitante com antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e pimozida.
Advertências:
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO): você não deve usar TOLREST® (cloridrato de sertralina) com inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Há casos de reações graves, algumas fatais, em pacientes que estavam usando sertralina com um IMAO (selegilina, moclobemida, etc.). Se você estiver usando um IMAO antes de usar TOLREST® (cloridrato de sertralina), você deve parar de usar o IMAO e deve esperar no mínimo 14 dias para iniciar o tratamento com IMAO (ver "CONTRA-INDICAÇÕES").
Ativação de mania/hipomania: você deve ficar atento, pois apesar de não ser comum, a sertralina, como outros antidepressivos, pode ativar um estado de mania/hipomania (estado de excitação excessiva que se segue, muitas vezes, a um período de depressão).
Perda de peso: pode ocorrer a perda de peso indesejável com o uso de sertralina, entretanto, essa emagrecimento não é tão significativo (em torno de 0,5 a 1,0 quilo).
Convulsão: se você ou sua família possuem história de convulsão, ou se você tem epilepsia, não deve usar TOLREST® (cloridrato de sertralina). Se durante o tratamento com TOLREST® (cloridrato de sertralina) você desenvolver convulsão, deve parar de usá-lo.
Risco de piora clínica e suicídio: enquanto você estiver usando TOLREST® (cloridrato de sertralina), seu médico supervisionará seu tratamento principalmente no período inicial, já que pode ocorrer piora e/ou comportamento suicida podem ocorrer.
Se você estiver em tratamento de transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático ou fobia social, deve tomar os mesmos cuidados observados durante o tratamento da depressão.
Efeito uricosúrico (eliminação de ácido úrico na urina): a sertralina tende a abaixar os níveis de ácido úrico no sangue. Entretanto, esse efeito, aparentemente, não acarreta sequelas clínicas significativas do paciente. Não há casos relatados de insuficiência dos rins com o uso de sertralina.
Uso na insuficiência hepática: se você tem algum problema no fígado, deve usar TOLREST® (cloridrato de sertralina) com cuidado. Dependendo do problema hepático que você tem, o seu médico pode reduzir a dose ou a frequência do uso de TOLREST® (cloridrato de sertralina).
Uso na insuficiência renal: se você tem algum problema renal, deve avisar ao seu médico. Dependendo do problema, a dose de TOLREST® (cloridrato de sertralina) não precisam ser ajustadas.
Redução na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar alteradas.
Outros medicamentos com ação semelhante ao TOLREST® (cloridrato de sertralina): você não deve usar TOLREST® (cloridrato de sertralina) junto com outros medicamentos que aumentam os efeitos do neurotransmissor serotonina, como triptofano, fenfluramina, ou outros medicamentos que atuam como a serotonina (agonistas). Você deve evitar tomar estes medicamentos com TOLREST® (cloridrato de sertralina) sempre que possível.
Substituição de outros antidepressivos por TOLREST® (cloridrato de sertralina): se você está tomando um outro antidepressivo e deseja substituí-lo por TOLREST® (cloridrato de sertralina) sem uma avaliação médica. Tenha cuidado ao fazer essa mudança. Não há registros da duração do período entre a parada do antidepressivo e o início do tratamento com TOLREST® (cloridrato de sertralina).
Uso durante a gravidez e amamentação: se você estiver em idade fértil, deve usar métodos adequados de contracepção para não engravidar durante o tratamento. Você não deve usar TOLREST® (cloridrato de sertralina) durante a amamentação sem orientação médica. Você deve avisar ao seu médico ou cirurgião-dentista se estiver amamentando ou vai iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.
Uso em crianças: há registros de segurança e eficácia do uso de sertralina em crianças (com idade variando entre 6 e 17 anos) apenas para o tratamento do TOC (ver "USO ADULTO E PEDIÁTRICO").
Uso em idosos: vide "MODO DE USO".
Precauções: ver "ADVERTÊNCIAS".
Interações medicamentosas: durante o tratamento, você não deve utilizar medicamentos IMAO (inibidores da monoaminoxidase), depressores do sistema nervoso central, álcool, outros medicamentos com ação semelhante ao TOLREST® (cloridrato de sertralina) (medicamentos serotoninérgicos) e pimozida.
Se durante o tratamento com TOLREST® (cloridrato de sertralina) você também estiver usando lítio, fenitoína, sumatriptana, varfarina, cimetidina, diazepam ou tolbutamida, estes tratamentos devem ser devidamente acompanhados e monitorados pelo seu médico.
Categoria C de risco na gravidez: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Este medicamento é contra-indicado para uso em crianças até 6 anos de idade.
Informe seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.
Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO
Aspecto físico:
25 mg - comprimido revestido branco, oblongo, convexo, com a gravação T-25 de um lado e o logotipo do outro;
50 mg - comprimido revestido laranja-claro, oblongo, convexo, com a gravação T-50 de um lado e o logotipo do outro;
75 mg - comprimido revestido bege, oblongo, convexo, com a gravação T-75 de um lado e o logotipo do outro;
100 mg - comprimido revestido laranja, oblongo, convexo, com a gravação T-100 de um lado e o logotipo do outro.
Você deve tomar TOLREST® (cloridrato de sertralina), por via oral, em dose única diária pela manhã ou à noite, com ou sem alimentos, no mesmo horário todos os dias.
Posologia:
A dose máxima recomendada de TOLREST® (cloridrato de sertralina) é de 200 mg/dia.
Tratamento inicial
Depressão e TOC:
Você deve tomar uma dose de 50 mg, uma vez ao dia.
Transtorno do Pânico, Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e Fobia Social:
Você deve iniciar o tratamento com 25 mg/dia e aumentar a dose para 50 mg/dia após uma semana. Esta dosagem reduzirá a frequência de efeitos colaterais surgidos no início do tratamento, característicos do transtorno do pânico.
Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM):
Você deve iniciar o tratamento com 50 mg/dia e pode adotar o tratamento contínuo (durante todo o ciclo menstrual) ou apenas durante a fase lútea do ciclo (corpo amarelo do ovário), de acordo com a orientação médica.
Depressão, TOC, Transtorno do Pânico, Transtorno do Estresse Pós-Traumático e Fobia Social:
Se você não responder a dose de 50 mg, o médico poderá aumentar a dose. As mudanças nas doses devem ser realizadas com um intervalo mínimo de 1 semana, até a dose máxima recomendada de sertralina de 200 mg/dia.
Os efeitos terapêuticos podem começar dentro de 7 dias, mas no caso do TOC, período maior pode ser necessário.
Síndrome da Tensão Pré-Menstrual e Transtorno Disfórico Pré-Menstrual: Você deve usar 50 mg/dia. Se você não tiver resultado com essa dose, o médico poderá aumentar a dose (aumentos de 50 mg a cada ciclo menstrual), até um máximo de 150 mg/dia quando usado diariamente durante todo o ciclo menstrual, ou até um máximo de 100 mg/dia quando usado somente durante a fase lútea do ciclo. Se você estiver tomando a dose de 100 mg/dia para a fase lútea, deve tomar doses equivalentes a 50 mg/dia, por 3 dias, no início do tratamento de cada fase lútea do ciclo. É importante que a paciente seja reavaliada, periodicamente, para se determinar a necessidade de continuar o tratamento.
Manutenção:
A dose de TOLREST® (cloridrato de sertralina) deverá ser mantida com a menor dose eficaz durante a terapia de manutenção prolongada e ajustar mais tarde, dependendo da resposta terapêutica.
Uso em crianças e adolescentes
Há registros de segurança e eficácia do uso de sertralina em crianças (com idades variando entre 6 e 17 anos) apenas para o tratamento do TOC. É recomendado, para crianças de 6 a 12 anos, começar o tratamento com 25 mg/dia e aumentar para 50 mg/dia após uma semana; para adolescentes, de 13 a 17 anos, o tratamento começa com 50 mg/dia. Se essa dose não conseguir resolver o problema, pode-se aumentar a dose até 200 mg ao dia. Doses maiores que 150 mg/dia não podem ser tomadas por mais de 8 semanas. Como nos adultos, para se aumentar a dose do remédio, deve-se esperar, pelo menos, uma semana.
Uso em idosos
Pacientes idosos podem usar a mesma dosagem indicada para pacientes mais jovens. O padrão e ocorrência de reações desagradáveis nos idosos foram parecidos com os observados em pacientes mais jovens.
Instruções no esquecimento da dose
Se você esquecer de tomar TOLREST® (cloridrato de sertralina) no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Nesse caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.
O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.
Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS
No início do tratamento, as reações adversas mais comuns que podem ocorrer com o seu uso são: boca seca, aumento do suor (sudorese), tontura, tremor, diarreia, fezes amolecidas, dispepsia difícil (dispepsia), náusea, perda de apetite, insônia, sonolência e disfunção sexual (priapismo e atraso na ejaculação).
Outras reações relatadas incluem:
Distúrbios do sistema nervoso autônomo: pele com coloração vermelha (rubor), aumento do tamanho das pupilas (midríase), aumento da salivação (sialorreia), pele viscosa e fria, palidez.
Cardiovascular: tontura, pressão arterial alta, pressão arterial baixa, pressão arterial baixa quando se fica em pé, inchaço, inchaço ao redor dos olhos, inchaço nas pernas, falta de circulação nos membros, desmaio, aumento da frequência dos batimentos do coração, dor no peito, dor na região das costas, pressão arterial alta grave, infarto do miocárdio e varizes.
Distúrbios no sistema nervoso central e periférico: confusão, dificuldade para andar (ataxia), alteração da coordenação motora, alteração da sensibilidade da pele, enxaqueca, tontura e movimento trêmulo dos olhos (nistagmo), anestesia local, coma, convulsões, alterações na fala e diminuição da força muscular.
Alteração na pele e anexos: "espinha", queda de cabelo, coceira, alterações na pele com vermelhidão, descoloração da pele, dor na pele, alergia da pele.
Distúrbios endócrinos: olho "saltado" (exoftalmia), aumento do volume da glândula mamária (em homens), hiperprolactinemia (alta concentração de prolactina no sangue), hipotireoidismo (diminuição da produção do hormônio da tireóide) e síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH).
Distúrbios gastrintestinais: dificuldade para engolir, arrotos, dificuldade para reter as fezes, gastrite, inflamação da língua, hemorroidas, dor para evacuar, sangue nas fezes, úlcera no estômago, inflamação anal, inflamação na boca e úlcera na língua.
Geral: fraqueza, mal-estar, inchaço generalizado, calafrios, perda de peso, aumento de peso, abdômen aumentado, mau hálito, inflamação do ouvido e afbas.

Hematopoiético e linfático: "ingua", manchas roxas na pele (púrpura), anemia, hemorragia nos olhos.
Distúrbios metabólicos e nutricionais: desidratação, alteração do colesterol e diminuição do açúcar no sangue.
Distúrbios no sistema músculo-esquelético: dor nas articulações, artrose, espasmo muscular, câimbra.
Distúrbios psiquátricos: pesadelos, agressividade, amnésia, apatia, delírio, depressão, depressão grave, euforia, alucinação, reação paranóica, planejamento e tentativa de suicídio, songer de dentes, pensamentos anormais, histeria, sonambulismo e síndrome de abstinência.
Reprodutivo: dor durante a menstruação, hemorragia entre um período menstrual e outro, ausência de menstruação, inflamação da genitália, aumento da mama, dor nas mamas, secreção esbranquiçada nos órgãos sexuais.
Distúrbios do sistema respiratório: chiados, tosse, falta de ar, sangramento nasal, diminuição na frequência da respiração, aumento na frequência da respiração e sinusite.
Sentidos especiais: conjuntivite, enxrgar "duplo", dor de ouvido, dor nos olhos, "olho seco", lacrimejamento anormal, irritação dos olhos com a luz, dificuldade para enxergar.
Distúrbios no sistema urinário: dor para urinar, inchaço na face, urinar durante a noite, aumento do volume de urina, dificuldade para segurar a bexiga, pouco volume de urina, dor nos rins e bexiga presa.
Testes laboratoriais: mesmo não tendo sintomas, pode-se aumentar o TGO e TGP - enzimas do sangue produzidas ao funcionamento do fígado. Pode ocorrer pequeno aumento na quantidade de colesterol e triglicérides e uma pequena diminuição de ácido úrico. Aparentemente, essa alteração não tem importância clínica.
Conduta em caso de superdose
Em caso de superdose, procure um médico imediatamente. Qualquer superdose deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdose incluem: sonolência, distúrbios gastrintestinais como náusea e vômito, taquicardia (aumento da frequência cardíaca), tremor, agitação e tontura. Coma pode ocorrer, mas é raro. Mortes devido à superdose de sertralina foram relatadas principalmente em associação a outros medicamentos e/ou álcool.
Não existem antídotos específicos e a indução de vômito não é recomendada.
Cuidados de conservação: conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Modo de ação
Presume-se que o mecanismo de ação da sertralina seja uma inibição da captação neuronal de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central (SNC). Estudos com doses clinicamente relevantes no homem têm demonstrado que a sertralina bloqueia a captação de serotonina no interior das plaquetas humanas. A sertralina possui efeito muito fraco sobre a recaptação neuronal de dopamina e norepinefrina.
A maior vantagem da sertralina é a sua baixa incidência de efeitos adversos. Estudos *in vitro* têm demonstrado que a sertralina não possui afinidade significante para os receptores adrenérgicos (alfa 1, alfa 2, e beta), colinérgicos, GABA, dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos ($5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{2}$) ou benzodiazepínicos. A administração crônica de sertralina em animais foi associada à sub-regulação dos receptores norepinefrínicos cerebrais, como observado com outros antidepressivos clinicamente eficazes. A sertralina não inibe a monoaminoxidase.
Farmacocinética
A sertralina é lentamente absorvida no trato gastrintestinal, com pico de concentração ocorrendo entre 4,5 e 8,5 horas após a ingestão. Sua meia-vida média é em torno de 26 horas. A farmacocinética linear foi demonstrada em um estudo de dose única no qual a C_{max} e a área sob a curva (AUC) da sertralina foram proporcionais em uma faixa de dose entre 50 e 200 mg. Tendo em vista a longa meia-vida de eliminação, após o uso de doses repetidas de sertralina é esperado obter-se concentrações até duas vezes maiores do que aquela obtida quando se empregou uma dose única. Baseado nos parâmetros farmacocinéticos, os níveis plasmáticos estáveis de sertralina são alcançados após uma semana aproximadamente com uma dose única diária; a sertralina é largamente distribuída através dos tecidos com alta ligação às proteínas plasmáticas (cerca de 98%).
Os efeitos da alimentação na biodisponibilidade da sertralina foram estudados em indivíduos que receberam administração de uma dose única com e sem alimentos. A AUC foi levemente aumentada quando o fármaco foi administrado com alimento; a C_{max} foi 25% maior, enquanto o tempo para alcançar o pico de concentração plasmática diminuiu de 8 horas pós-dose para 5,5 horas.
Metabolismo
A sertralina sofre um amplo metabolismo de primeira passagem pelo fígado. A primoeal forma inicial do metabolismo para sertralina é a N- desmetilação. O principal metabólito no plasma é N-desmetilsertralina. É menos ativa que a sertralina, e tem uma meia-vida de eliminação plasmática final de 62 a 104 horas. A sertralina e a N-desmetilsertralina são excretadas em quantidades aproximadamente iguais na urina e fezes.
Farmacocinética pediátrica
A farmacocinética da sertralina foi avaliada em um grupo de 81 pacientes pediátricos (23 com 6 - 12 anos de idade, 58 com 13 - 17 anos) com um diagnóstico do DSM-III-R de depressão ou distúrbio obsessivo-compulsivo, homens (n= 28), mulheres (n= 53). Durante 42 dias de dosagem crônica de sertralina, ela foi titulada até 200 mg e mantida naquela dose por pelo menos 11 dias. No último dia de sertralina 200 mg/dia, o grupo de 6-12 anos de idade exibiu uma AUC média de sertralina (0-24h) de 3107 ng·h/ml, C_{max} médio de 165 ng/ml e uma meia-vida média de 26,2 h.
O grupo de 13 - 17 anos de idade exibiu uma AUC média de sertralina (0-24h) de 2296 ng·h/ml, C_{max} médio de 123 ng/ml e uma meia-vida média de 27,8 h. Níveis plasmáticos superiores no grupo de 6 - 12 anos foi atribuível a pacientes com menores peso corporal. Não foram observadas diferenças devido ao gênero. Em comparação, um grupo de 22 adultos estudados separadamente (11 homens e 11 mulheres) receberam 30 dias de sertralina 200 mg/dia e exibiram uma AUC média de sertralina (0-24h) de 2570 ng·h/ml, C_{max} médio de 142 ng/ml e uma meia-vida média de 27,2 h. Em relação aos adultos, tanto o grupo de crianças de 6 - 12 anos de idade, quanto o de 13 - 17 anos mostraram valores de AUC 20-24 % e C_{max} aproximadamente 25% inferiores, quando ajustados por peso. Esses dados sugerem que pacientes pediátricos tem uma discreta maior eficiência de metabolizar a sertralina em relação a pacientes adultos. Entretanto, doses mais baixas são recomendáveis para pacientes pediátricos, devido ao seu menor peso corpóreo (especialmente entre 6 a 12 anos), a fim de se evitar níveis plasmáticos muito altos.

INDICAÇÕES
Em adultos o cloridrato de sertralina é indicado para:
- Tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em pacientes com ou sem história de mania. Após uma resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na recorrência de outros episódios depressivos.
- Tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC). Após resposta inicial, a sertralina mantém sua eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração.
- Tratamento do Transtorno do Pânico com ou sem agorafobia; da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (segundo classificação do DSM-IV); do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT); no transtorno da Fobia Social (Transtorno da Ansiedade Social).

No tratamento de Fobia Social (Transtorno da Ansiedade Social), após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial da Fobia Social.
Em crianças e adolescentes (6 a 17 anos) está indicada apenas no tratamento do TOC.
A eficácia da terapia cognitiva em Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) foi documentada em ensaios clínicos com duração de 12 semanas; entretanto, devido à natureza crônica deste transtorno, a terapia deve ser continuada para os pacientes que respondem ao tratamento.

CONTRA-INDICAÇÕES
Em pacientes com hipersensibilidade ao cloridrato de sertralina ou aos demais componentes da fórmula.
O uso concomitante de TOLREST® (cloridrato de sertralina) em pacientes utilizando inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e pimozida é contra-indicado (Ver "PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS").
Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:
TOLREST® (cloridrato de sertralina) deve ser administrado em dose única diária, pela manhã ou à noite. TOLREST® (cloridrato de sertralina) pode ser administrado com ou sem alimentos.
Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Proteger da luz e da umidade.

POSOLOGIA
Doses maiores que 150 mg/dia não devem ser administradas por mais de 8 semanas. Os ajustes de dose devem respeitar intervalos de, pelo menos, uma semana devido à meia-vida de eliminação do fármaco por longa.
Para pacientes com doença hepática, o uso da sertralina deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos freqüente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.
Para pacientes com insuficiência renal, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau da insuficiência renal, devido à baixa excreção renal da sertralina.
1- ADULTOS
Depressão e TOC
Na depressão e no transtorno obsessivo compulsivo (TOC), o tratamento com sertralina deve ser iniciado com uma dose de 50 mg uma vez ao dia.
Transtorno do Pânico, Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e Fobia Social
Para o tratamento do transtorno do pânico, do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), e no tratamento de fobia social (transtorno da ansiedade social), a dosagem inicial é de 25 mg, aumentando para 50 mg/dia após uma semana.
Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM)
Para o tratamento da Síndrome da Tensão Pré-Menstrual (STPM) e/ou Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), deve ser iniciado com 50 mg/dia, podendo adotar o tratamento contínuo (durante o ciclo menstrual) ou limitado apenas à fase lútea do ciclo, de acordo com orientação médica.
2- CRIANÇAS e ADOLESCENTES
A sertralina deve ser utilizada em crianças e adolescentes apenas no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). A dose inicial recomendada para crianças de 6 a 12 anos é de 25 mg/dia em uma única tomada, aumentada para 50 mg/dia após uma semana; a dose inicial para adolescentes (13 a 17 anos) é de 50 mg/dia em uma única tomada. No caso de ausência de resposta clínica, a dose pode ser subsequentemente aumentada até 200 mg/dia. Em estudo clínico controlado com idades variando entre 6 a 17 anos, com depressão ou TOC, a sertralina mostrou um perfil farmacocinético similar àquele observado em adultos. Entretanto, devido ao menor corpóreo de uma criança, quando comparado ao de um adulto, deve ser considerado quando se pensar em aumentar a dose, a fim de se evitar uma dose excessiva.
O medicamento deve ser administrado uma vez ao dia, de manhã ou à noite, independente da ingestão de alimentos; doses maiores do que 150 mg/dia não devem ser administradas por mais de 8 semanas. Os ajustes de dose devem respeitar intervalos de, pelo menos, uma semana devido à meia-vida de eliminação do fármaco ser longa.
3- IDOSOS
A mesma dose indicada para pacientes mais jovens pode ser utilizada em pacientes idosos. Mais de 700 pacientes idosos (idade superior a 65 anos) participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia da sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidências de reações adversas nos idosos foram similares aos observados em pacientes mais jovens.
Tratamento de dose
Depressão, TOC, Transtorno do Pânico, TEPT e Fobia Social
Os pacientes que não responderam à dose de 50 mg, podem ser beneficiados com um aumento de dose. As alterações nas doses devem ser realizadas com intervalo mínimo de 1 semana, devido à longa meia-vida de eliminação, até a dose máxima recomendada de 200 mg/dia.
STPM e TDPM
Embora uma relação entre dose e efeito não tenha sido estabelecida no transtorno disfórico pré-menstrual, os pacientes nos ensaios clínicos receberam doses de 50 mg a 150 mg; e os aumentos de dose ocorreram no início de cada novo ciclo menstrual. Pacientes que não responderam a dose de 50 mg por dia, podem se beneficiar do aumento até 150 mg por dia (com aumentos de 50 mg/ciclo menstrual) quando o tratamento ocorre em todo o ciclo menstrual, ou até 100 mg por dia quando o tratamento ocorre na fase lútea do ciclo menstrual. Se o regime de doses de 100 mg por dia for escolhido apenas para a fase lútea do ciclo menstrual, deve-se utilizar um período de três dias para a titulação dessa dose com 50 mg por dia, no início da cada fase lútea. A eficácia da sertralina para uso a longo prazo no transtorno disfórico pré-menstrual, isto é, por mais de três ciclos menstruais, não foi sistematicamente avaliada em ensaios clínicos. Entretanto, como pacientes relatam piora da sintomatologia com a idade e alívio da mesma com o início da menopausa, é razoável considerar um tratamento contínuo nas pacientes que apresentaram resposta satisfatória. Ajustes de dose (que podem incluir a mudança de regime de dose, isto é, diariamente por todo o ciclo menstrual versus durante apenas a fase lútea do ciclo menstrual) podem ser necessários para manter o paciente na mínima dose eficaz; e os pacientes devem ser periodicamente reavaliados para se determinar a necessidade da continuidade do tratamento.
Dose omitida
Caso o paciente esqueça de administrar TOLREST® (cloridrato de sertralina) no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.
O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

ADVERTÊNCIAS
Indução de mania/hipomania: durante os testes clínicos, hipomania ou mania ocorreram em aproximadamente 0,4% dos pacientes tratados com sertralina. A indução de mania/hipomania tem sido relatada em uma pequena proporção de pacientes com distúrbio afetivo maior, tratados com outros antidepressivos.
Perda de peso: perda de peso significante pode ser um resultado indesejável no tratamento com sertralina para alguns pacientes, mas, em média, pacientes em testes controlados têm perda de peso mínima (0,5 - 1,0 kg), contra menos ainda no grupo placebo. Raramente tratamentos com sertralina tem sido interrompido devido à perda de peso.
Convulsão: convulsões foram relatadas em pacientes que tomaram outros antidepressivos. A sertralina não foi avaliada em pacientes com distúrbios convulsivos. A sertralina deve ser evitada em pacientes com epilepsia instável e pacientes com epilepsia controlada devem ser cuidadosamente monitorados. A sertralina deve ser descontinuada em qualquer paciente que desenvolva convulsões.
Risco de piora clínica e suicídio: pacientes com depressão, adultos e crianças, podem apresentar piora da depressão e/ou ideação e comportamento suicida, no uso ou não de antidepressivos. Os antidepressivos aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em estudos de curto-prazo em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior (DSM-IV) e outros transtornos psiquátricos. A análise de 24 ensaios de 9 antidepressivos (ISRS e outros) envolvendo 4400 pacientes revelou um aumento de tal risco em 4% dos pacientes recebendo antidepressivos contra 2% para os pacientes recebendo placebo. Nenhum suicídio ocorreu em nenhum destes ensaios. Pacientes em uso de antidepressivos devem ser atentamente monitorados quanto à piora da depressão, ideação e comportamento suicida, em especial no início do tratamento, e em aumentos ou diminuições de dose. Deve-se considerar a alteração do regime terapêutico, incluindo a interrupção da medicação, em pacientes cuja depressão piora persistentemente, ou cuja emergência de ideação ou comportamento suicida é grave, de início abrupto, ou não era parte do quadro inicial.

640mm

150 mm

PH 1671 - BU 01 - CPD 03190A/DD 02/08

As mesmas precauções devem ser observadas ao se tratar com antidepressivos em pacientes com outras patologias, psiquiátricas ou não.

Outros sintomas que devem ser observados ao se tratar com antidepressivos em pacientes com outras patologias, psiquiátricas ou não.

Ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade e agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania, que foram relatados em adultos e crianças, tratados com antidepressivos em patologias psiquiátricas ou não.

Familiares e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem ser alertados sobre a necessidade de monitorar o aparecimento dos sintomas acima e relatá-los imediatamente ao profissional de saúde. A medicação deve ser prescrita na menor quantidade possível, compatível com o bom seguimento clínico, para a redução do risco de sobredosagem.

No caso de interrupção do tratamento, esta deve ser gradual, o mais rapidamente possível exequível, atentando-se para a possibilidade de aparecimento de sintomas associados à descontinuação do tratamento (Ver "REAÇÕES ADVERSAS").

Um episódio depressivo pode ser uma apresentação inicial do transtorno bipolar. De forma geral, acredita-se (embora não tenha sido estabelecido em ensaios clínicos) que o tratamento do episódio depressivo em monoterapia neste contexto possa aumentar a probabilidade de um episódio maníaco ou misto. Não se sabe se os sintomas acima representam tal conversão, entretanto, os pacientes devem ser previamente avaliados para o risco de transtorno bipolar, o que inclui história psiquiátrica detalhada, história familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão.

Efeito ureicúrico: a sertralina é associada a uma diminuição na média do ácido úrico sérico de aproximadamente 20%. O significado clínico deste pequeno efeito uricosúrico é desconhecido e não existem casos relatados de insuficiência renal por sertralina.

Uso em pacientes com doenças cardiovasculares: a experiência clínica com sertralina em pacientes com certas doenças sistêmicas concomitantes é limitada. Cuidados são necessários no uso de sertralina em pacientes com doenças ou condições que possam alterar o metabolismo ou respostas hemodinâmicas.

A sertralina não foi avaliada ou usada por tempo apreciável em pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou doenças instáveis de coração. Pacientes com estes diagnósticos foram excluídos dos estudos clínicos do fármaco. Entretanto, os eletrocardiogramas de 774 pacientes que receberam sertralina em testes duplo-cego foram avaliados e os dados indicam que a sertralina não está associada com a evolução de anormalidades significantes no ECG.

A sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado. Pacientes com cirrose estável de grau leve demonstraram uma meia-vida de eliminação prolongada, quando comparada a indivíduos normais, porém, a farmacocinética da sertralina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática significante nem em pacientes com insuficiência hepática detectada durante o tratamento. Assim sendo, a sertralina deve ser usada com cautela nesses pacientes.

A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa, devido a sua extensa metabolização. Em pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderada (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) ou insuficiência renal de grau moderado a grave (clearance de creatinina de 10 a 29 ml/min), os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla (AUC 0-24 ou Css,ss) não foram significativamente diferentes quando comparados aos controles. As meias-vidas foram similares e não houve diferença na ligação às proteínas plasmáticas em todos os grupos estudados. Este estudo indica que, de acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal.

Interferência com performance motora e cognitiva: em estudos controlados, a sertralina não causou sedação e não interferiu na performance psicomotora. Contudo, os medicamentos psicotrópicos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas. Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade em atenção podem estar alteradas.

Substituição de antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) ou outros: existe um número limitado de experiências controladas com relação ao momento ideal para substituir a terapia com antidepressivos ISRS por cloridrato de sertralina. É necessário cuidado e avaliação médica prudente ao realizar a mudança, particularmente de agentes de ação prolongada, como a fluoxetina. A duração do período de washout necessário para a substituição de um ISRS por outro ainda não foi estabelecida.

IMAOs: em pacientes recebendo sertralina em combinação com um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), houve relatos de graves reações, algumas vezes fatais, incluindo hipertermia, rigidez, mioclonus, instabilidade autonômica com possíveis flutuações bruscas de sinais vitais e alterações no nível de consciência que incluem agitação extrema progredindo para delírio e coma. Estas reações têm sido relatadas em pacientes que recentemente interromperam o tratamento com o fármaco e iniciaram com um IMAO. Alguns casos apresentaram-se com características semelhantes à síndrome maligna neuroléptica. Por isto, é recomendado que a sertralina não seja usada em combinação com um IMAO, e em não menos de 14 dias após um intervalo do tratamento com um IMAO. Semelhantemente, não se deve iniciar o tratamento com um IMAO pelo menos antes de 14 dias após a interrupção do uso de sertralina.

pimozida: através dos resultados de estudo de co-administração de 2 mg de pimozida e 200 mg de sertralina, foi demonstrado que há um aumento médio de 40% na concentração plasmática de pimozida. Enquanto o mecanismo desta interação ainda é desconhecido, o estudo ao índice terapêutico restrito da pimozida e a interação ter sido notada com uma baixa dose de pimozida, o es efeitos sobre o intervalo QT e parâmetros farmacocinéticos em doses maiores ser desconhecidos, a administração de sertralina em pacientes recebendo pimozida deve ser CONTRA-INDICADA.

Outros fármacos serotoninérgicos: a co-administração de sertralina com outros fármacos que aumentam os efeitos da neurotransmissão serotoninérgica, como o triptofano, terfenadina ou astemizol, 5-HT, deve ser realizada com cuidado e ser evitada sempre que possível devido ao potencial de interação farmacodinâmica.

Gravidez: estudos de reprodução foram feitos em ratos e coelhos com doses de aproximadamente 20 vezes e 10 vezes a dose máxima diária humana sem evidência de teratogenicidade.

Em doses de aproximadamente 2,5 a 10 vezes a dose máxima diária humana em mg/kg, a sertralina foi associada com ossificação tardia em fetos, provavelmente secundária aos efeitos maternos.

Não foram realizados estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são semelhantes às respostas humanas, este fármaco somente deve ser usado durante a gravidez se estritamente necessário.

Houve uma diminuição na sobrevivência neonatal seguida à administração materna de sertralina em dose inferior a aproximadamente 5 vezes a dose máxima humana em mg/kg. O decréscimo da sobrevivência de filhotes mostrou ser provavelmente devido à exposição in utero à sertralina. O significado clínico destes efeitos não é conhecido.

Mulheres em idade fértil devem empregar métodos adequados de contracepção quando em tratamento com cloridrato de sertralina.

Amamentação: apenas dados limitados a respeito dos níveis de sertralina no leite materno estão disponíveis. Estudos isolados em um número muito pequeno de lactantes e seus recém-nascidos indicaram níveis da sertralina desprezíveis ou indetectáveis no soro da criança recém-nascida, apesar de que os níveis no leite materno eram altos (aproximadamente de que aqueles no soro materno. O uso em lactantes não é recomendado a menos que, na avaliação do médico, os benefícios superem os riscos.

Se a sertralina for administrada durante o período de aleitamento, o médico responsável deve ser informado que sintomas, incluindo aqueles compatíveis com as reações de abstinência, foram relatados em alguns neonatos, cujas mães estavam sob tratamento com antidepressivos ISRS, incluindo a sertralina.

Categoria C de risco na gravidez: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Gravidez - efeitos não-teratogênicos: neonatos expostos à sertralina e a outros ISRS ou ISRSN, tardiamente no terceiro trimestre de gravidez, desenvolveram complicações exigindo hospitalização prolongada e suporte respiratório. Estes dados são baseados em relatos pós-comercialização. As complicações podem surgir imediatamente após o nascimento. Relatos clínicos incluem angústia respiratória, cianose, apnéia, convulsões, instabilidade na temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipotonia, hipertonia, hiperreflexia, tremor, irritabilidade e choro contínuo. Estas características são consistentes com um efeito tóxico direto de ISRS e ISRSN ou, possivelmente, uma síndrome de descontinuação da droga. Isto deve ser observado, pois, em alguns casos, o quadro clínico é consistente com síndrome neurotoninérgica.

Crianças expostas aos ISRS durante os últimos meses de gravidez podem ter um risco aumentado para hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN). PPHN ocorre em 1 - 2 por 1.000 nascidos vivos na população geral e está associada com significativa morbidade e mortalidade neonatal. Em um estudo caso-controle retrospectivo com 377 mulheres cujas crianças nasceram com PPHN e 836 mulheres cujas crianças nasceram saudáveis, o risco para PPHN foi aproximadamente seis vezes mais alto para crianças expostas a um ISRS depois da 20ª semana de gravidez comparada a crianças que não tinham sido expostas a antidepressivos durante a gravidez.

Não existe atualmente nenhum outro estudo que corrobore estes resultados, está o primeiro estudo que investiga o risco de PPHN potencial. O estudo não inclui suficiente número de casos com exposição à ISRSs individualmente para determinar se todos os ISRSs possuem níveis semelhantes de risco para PPHN. Quando se usa um antidepressivo na gravidez com sertralina durante o terceiro trimestre de gravidez, o médico deve considerar cuidadosamente os riscos e benefícios potenciais de tratamento.

Os médicos devem notar que, em um estudo prospectivo longitudinal com 201 mulheres com história de depressão maior eutímicas que receberam terapia antidepressiva no início da gravidez, nas que descontinuaram o medicamento antidepressivo durante a gravidez se observou maior probabilidade de uma recaída da depressão maior do que nas mulheres que o medicamento antidepressivo foi mantido.

Os riscos da sertralina de dirigir e operar máquinas: estudos clínicos de farmacologia demonstraram que TOLREST® (cloridrato de sertralina) não produz efeito na atividade psicomotora. Entretanto, uma vez que medicamentos psicoativos podem interferir nas habilidades mentais ou físicas necessárias para a realização de tarefas potencialmente arriscadas como dirigir e operar máquinas, o paciente deve ser advertido adequadamente.

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

Uso pediátrico: não foram estabelecidas segurança e eficácia em crianças até 6 anos de idade; em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos tem indicação apenas no tratamento de TOC.

Uso em idosos: mais de 700 pacientes idosos participaram de estudos clínicos que demonstraram a eficácia da sertralina nesta população de pacientes. O padrão e incidência de reações adversas em idosos foi similar ao observado em pacientes jovens.

Uso na insuficiência hepática: a sertralina é extensamente metabolizada pelo fígado. Um estudo farmacocinético de dose múltipla em indivíduos com cirrose estável de grau leve, demonstrou uma meia-vida de eliminação prolongada e Cmáx e AUC e em a que o AUC foram aproximadamente 3 vezes maior em comparação a indivíduos sadios. Não foram observadas diferenças significantes na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. O uso de TOLREST® (cloridrato de sertralina) em pacientes com doença hepática deve ser feito com cuidado. Uma dose menor ou menos freqüente deve ser considerada para pacientes com insuficiência hepática.

Uso na insuficiência renal: a sertralina é extensamente metabolizada. A excreção do fármaco inalterado na urina é uma via de eliminação pouco significativa. Em estudos de pacientes com insuficiência renal de grau leve a moderado (clearance de creatinina de 30 a 60 ml/min) ou insuficiência renal de grau moderado a grave (clearance de creatinina de 10 a 29 ml/min), os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla (AUC 0-24 ou Css,ss) não foram significantemente diferentes quando comparados aos controles. As meias-vidas foram similares e não houve diferença na ligação às proteínas plasmáticas em todos os grupos estudados. Este estudo indica que, de acordo com a baixa excreção renal da sertralina, as doses de sertralina não precisam ser ajustadas com base no grau de insuficiência renal.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Síndrome serotoninérgica: o uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina em combinação com outros agentes serotoninérgicos pode resultar em uma rara síndrome hiperrefléxica, a síndrome serotoninérgica, que cursa com dores abdominais, diarréia, hiperpirexia, hiperreflexia, hipertensão arterial, taquicardia, tremores, mioclonias, agitação, delírio e convulsões; pode haver evolução para coma, colapso cardiovascular e morte. Tal síndrome já foi descrita na combinação de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) com IMAOs (Ver "CONTRA-INDICAÇÕES"). O aumento do risco de síndrome serotoninérgica foi sugerido ou houve raros relatos de casos em combinações de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) com medicações que incluem o inibidor reversível da MAO A, moclobemida; o inibidor seletivo da MAO B, selegilina; e também a pentazocina; dilóxeprotina; mina endovenosa; L-triptofano; tramodona; dextrometorfano; dextrometorfano/quinidina; *Hypericum perforatum*; terfunamina, dexfenfluramina, e siburramina.

Idto: em estudos placebo-controlados realizados em voluntários sadios, a co-administração de sertralina e litio não alterou significativamente a farmacocinética do litio, porém, em relação ao placebo, resultou em um aumento no tremor, indicando uma possível interação farmacodinâmica. Os pacientes que estiverem sob tratamento concomitantemente com sertralina e outros medicamentos, como o litio, que podem atuar por mecanismos serotoninérgicos, devem ser apropriadamente monitorizados.

fenitoina: em um estudo placebo-controlado com voluntários sadios, a administração crônica de sertralina 200 mg/dia, não produz inibição clínicamente importante do metabolismo da fenitoina. Entretanto, após o início do tratamento com sertralina, é recomendado que as concentrações plasmáticas de fenitoina sejam monitorizadas, e que ajustes apropriados na dose de fenitoina sejam realizados.

sumatriptana: no período pós-comercialização, foram relatados raros casos de pacientes apresentando fraqueza, hiperreflexia, incoordenação motora, confusão, ansiedade e agitação, após o tratamento com sertralina e sumatriptana. Se o tratamento concomitante com sertraline e sumatriptana for clinicamente justificado, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados apropriadamente.

diazepam: a co-administração de 200 mg diários de sertralina com diazepam resultou em pequenas alterações estatisticamente significantes em alguns parâmetros farmacocinéticos.

Depressores do SNC: a administração concomitante com 200 mg diários de sertralina não potenciaria os efeitos da carbamazepina ou haloperidol nas atividades psicomotoras e cognitivas em indivíduos sadios.

O risco do uso de sertralina em combinação com outros fármacos ativos no SNC não tem sido sistematicamente avaliado. Consequentemente, deve-se tomar cuidado na administração concomitante de sertralina com outros fármacos.

Fármacos hipoglicemiantes: a administração de sertralina por 22 dias (incluindo 200 mg/dia para os 13 dias finais) causou uma diminuição no clearance de tolbutamida após uma dose intravenosa de 1000 mg devido a alterações no metabolismo do fármaco. O significado clínico dessa diminuição é desconhecido.

atenolol: a sertralina (100 mg), quando administrada a 10 indivíduos saudáveis do sexo masculino, não teve efeito na atividade betabloqueadora do atenolol.

Efeitos potenciais do uso concomitante de fármacos fortemente ligados às proteínas plasmáticas: devido à sertralina se ligar fortemente às proteínas plasmáticas, a administração de sertralina a um paciente tomando outros fármacos que sejam fortemente ligadas às proteínas (por exemplo varfarina, digitoxina) pode causar uma modificação nas concentrações do plasma, resultando potencialmente em um efeito adverso. Inversamente, os efeitos adversos podem resultar no deslocamento da proteína ligada à sertralina por outro fármaco mais fortemente ligado.

Entretanto, em três estudos formais de interação com diazepam, tolbutamida, e varfarina respectivamente, a sertralina não apresentou efeitos significantes na ligação do substrato às proteínas.

varfarina: a co-administração de 200 mg diários de sertralina com varfarina resultou em um aumento pequeno, mas, estatisticamente significante, no tempo de protrombina; a significância clínica deste fato é desconhecida. Sendo assim, o tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida (Ver "CYP 2C9").

Interações com outros fármacos

cimetidina: a co-administração com a cimetidina causou um decréscimo substancial na eliminação da sertralina. O significado clínico destas alterações é desconhecido.

glibenclamida/digoxina: nenhuma interação foi observada com 200 mg diários de sertralina e glibenclamida ou digoxina.

terfenadina: devido à interação potencial e efeitos cardiotóxicos da terfenadina, a associação deve ser evitada.

tramadol: pode haver um aumento do risco de convulsão nessa associação que, se possível, deve ser evitada.

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP) 2D6: há uma variabilidade entre os antidepressivos no que se refere ao grau de inibição da atividade da isoenzima CYP 2D6. A significância clínica desse achado depende do grau de inibição e da indicação terapêutica do fármaco que será co-administrado. Os substratos da isoenzima CYP 2D6 que apresentam uma indicação terapêutica restrita incluem os antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos da classe 1C; tais como a propafenona e a flecainida. Em estudos formais de interação, a administração de doseamo crônica de 50 mg diários de sertralina demonstrou uma elevação mínima (23%-37%, em média) nos níveis plasmáticos de steady state de desipramina (um marcador da atividade da isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por outras enzimas do CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP1A2)

CYP 3A3/4: estudos de interação *in vivo* têm demonstrado que a administração crônica de 200 mg diários de sertralina não inibe a 6-beta hidroxilação do cortisol endógeno mediada pela CYP 3A3/4 nem o metabolismo da carbamazepina. Além disso, a administração crônica de sertralina 50 mg, diariamente, não inibe o metabolismo do alprazolam que é mediado pelo CYP 3A3/4. Os resultados desses estudos sugerem que a sertralina não seja um inibidor clinicamente relevante do CYP 3A3/4.

CYP 2C9: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de tolbutamida, fenitoina e varfarina sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C9.

CYP 2C19: a aparente ausência de efeitos clinicamente significantes da administração crônica de 200 mg diários de sertralina nas concentrações plasmáticas de diazepam sugere que a sertralina não é um inibidor clinicamente relevante do CYP 2C19.

CYP 1A2: estudos *in vitro* indicam que a sertralina apresenta pouco ou nenhum potencial de inibir o CYP 1A2.

Terapia eletroconvulsiva: não existem estudos clínicos estabelecendo os riscos ou benefícios do uso combinado de terapia eletroconvulsiva e sertralina.

Álcool: embora não tenha potencializado os efeitos psicomotores e cognitivos do álcool em experiências com indivíduos normais, o uso concomitante de sertralina e álcool em pacientes com depressão não é recomendado.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Comumente observadas: as reações adversas mais comumente observadas associadas com o uso de cloridrato de sertralina e não observadas em uma incidência equivalente em pacientes tratados com placebo foram: distúrbios gastrintestinais (incluindo náusea, diarréia, fezes amolecidas e dispepsia), tontura, tremor, vertigem, anorexia, insônia, sonolência, sudorese aumentada, boca seca, perda de peso e disfunção sexual masculina (principalmente ejaculação retardada).

Associada com interrupção do tratamento: as reações mais comuns (relatadas em pelo menos 1% dos indivíduos) associadas com a interrupção incluíram agitação, insônia, disfunção sexual masculina (principalmente ejaculação retardada), sonolência, dor de cabeça, tremor, anorexia, diarréia, fezes amolecidas, náuseas e fadiga.

Incidência em testes clínicos controlados: a tabela que segue enumera os efeitos adversos que ocorreram com uma frequência de 1% ou mais entre pacientes tratados com sertralina que participaram dos ensaios controlados comparados com pacientes que receberam placebo. A maior parte dos pacientes receberam doses de 50 a 200 mg por dia. O médico deve estar ciente que estes dados não podem ser usados para predizer a incidência de efeitos adversos no curso da prática médica usual onde as características do paciente e outros fatores diferem daquales prevalidos nos ensaios clínicos. Similarmente, as frequências citadas não devem ser comparadas com os dados obtidos por outras investigações clínicas envolvendo tratamentos, usos e indivíduos diferentes.

TABELA 1: incidência de efeitos adversos durante tratamentos em ensaios clínicos placebo-controlados.*

EFEITOS ADVERSOS	(percentual de pacientes referidos)	
	sertralina (N = 861)	Placebo (N = 853)
Distúrbios no sistema nervoso autônomo:		
Boca seca	16,3	9,3
Sudorese aumentada	8,4	2,9
Cardiovascular:		
Palpitações	3,5	1,6
Dor torácica	1,0	1,6
Distúrbios no sistema nervoso periférico e central:		
Dor de cabeça	20,3	19,0
Vertigem	11,7	6,7
Tremor	10,7	2,7
Parestesia	2,0	1,8
Hipoestesia	1,7	0,6
Espasmos	1,4	0,1
Hipertonia	1,3	0,4
Distúrbios na pele e anexos:		
Exantema	2,1	1,5
Distúrbios gastrintestinais:		
Náuseas	26,1	11,8
Diarréia / fezes amolecidas	17,7	9,3
Constipação	8,4	6,3
Dispepsia	6,0	2,8
Vômitos	3,8	1,8
Flatulência	3,3	2,5
Anorexia	2,8	1,6
Dor abdominal	2,4	2,2
Apetite aumentado	1,3	0,9
Gerais:		
Fadiga	10,6	8,1
Astenia	5,2	0,5
Febre	1,6	0,6
Dor nas costas	1,5	0,9
Distúrbios metabólicos e nutricionais:		
Sede	1,4	0,9
Distúrbios no sistema músculo-esquelético:		
Mialgia	1,7	1,5
Distúrbios psiquiátricos:		
Insônia	16,4	8,8
Disfunção sexual masculina (1)	15,5	2,2
Sonolência	13,4	5,9
Agitação	5,6	4,0
Nervosismo	3,4	1,9
Ansiedade	2,6	1,3
Bocejo	1,9	0,2
Disfunção sexual feminina (2)	1,7	0,2
Dificuldade de concentração	1,3	0,5
Reprodutivo:		
Alterações menstruais	1,0	0,5
Distúrbios no sistema respiratório:		
Rinites	2,0	1,5
Faringites	1,2	0,9
Sentidos especiais:		
Visão anormal	4,2	2,1
Zumbidos	1,4	1,1
Alteração no paladar	1,2	0,7
Distúrbios no sistema urinário:		
Freqüência na miação	2,0	1,2
Hesitação na miação	1,4	0,5

(*) Eventos relatados em pelo menos 1% de pacientes tratados com sertralina.
(1) ejaculação retardada principalmente) % baseada somente em pacientes masculinos: 271 tratados com sertralina e 271 tratados com placebo.
(2) % baseada somente em pacientes femininos: 590 tratados com sertralina e 582 com placebo.

Outros efeitos observados durante a avaliação pré-comercialização de sertralina: durante a pesquisa, doses múltiplas de sertralina foram administradas a aproximadamente 2700 indivíduos.

As condições e duração de exposição à sertralina variaram amplamente, e incluíram (em categorias coincidentes) estudos farmacológicos abertos, estudos duplo-cego e aberto, estudos controlados e não-controlados, estudos em pacientes hospitalizados e não-hospitalizados, estudos para outras indicações além de depressão. Efeitos adversos associados com esta exposição foram registrados por pesquisadores usando terminologia de sua preferência. Conseqüentemente não foi possível estipular a estimativa expressiva da proporção de indivíduos que apresentaram efeitos adversos, sem que antes os efeitos tivessem sido agrupados em um pequeno número de categorias padronizadas.

Os efeitos são classificados da seguinte forma: efeitos adversos freqüentes são aqueles que ocorrem em uma ou mais ocasiões em pelo menos 1/100 pacientes (somente pacientes não anteriormente tratados nos resultados dos testes placebo controlados aparecem nesta lista); efeitos adversos pouco freqüentes são aqueles que ocorrem em 1/100 até 1/1000 pacientes; efeitos raros são aqueles que ocorrem em menos que 1/1000 pacientes.

Distúrbios do sistema nervoso autônomo: pouco freqüente: rubor, midríase, aumento de salivação, pele viscosa e fria; raro: palidez.

Cardiovascular: pouco freqüente: tontura postural, hipertensão, hipotensão, hipotensão postural, edema, edema dependente, edema periorbital, edema periférico, isquemia periférica, síncope, taquicardia; raro: dor torácica pericardial, dor torácica substernal, hipertensão grave, enfarte do miocárdio, veias varicosas.

Distúrbios no sistema nervoso central e periférico: freqüente: confusão; pouco freqüente: ataxia, coordenação anormal, marcha anormal, hiperestesia, hipericinesia, hipocinesia, enxaqueca, nistagmo, vertigem; raro: anestesia local, coma, convulsões, discinesia, distonia, hiporreflexia, hipotonia, ptose.

Alterações na pele e anexos: pouco freqüente: acne, alopecia, prurido, exantema eritematoso, exantema maculopapular, pele seca; raro: eruptção vesiculosa, demarrete, eritema multiforme, fotossensibilidade anormal, hiperfrinose, reação de fotossensibilidade, exantema foliculoso, descoloração da pele, odor anormal da pele, urticária.

Distúrbios endócrinos: raro: exoftalmia, ginecomastia; hiperprolactinemia, hipotireoidismo, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH).

Distúrbios gastrintestinais: pouco freqüente: dispatia, eructação; raro: diverticulite, incontinência fecal, gastrite, gastroenterite, glossite, hiperplasia gengival, hemorragia retal, soluço, mucite, úlcera péptica hemorrágica, proctite, estomatite, estomatite ulcerativa, tenesmo, edema de língua, ulceração na língua.

Geral: freqüente: astenia; pouco freqüente: mal-estar, edema generalizado, calafrios, perda de peso, aumento de peso; raro: abdômen aumentado, halitose, sede, mídeia, estomatite dor.

Hematopoiético e linfático: pouco freqüente: linfadenopatia, púrpura; raro: anemia, hemorragia de câmara anterior do olho.

Distúrbios metabólico e nutricionais: raro: desidratação, hipercolesterolemia, hipoglicemia.

Distúrbios no sistema músculo-esquelético: pouco freqüente: artralgia, artrose, distonia, espasmo muscular, debilidade muscular; raro: hérnia.

Distúrbios psiquiátricos: pouco freqüente: pesadelos, reação agressiva, amnésia, apatia, delírio, despersonalização, depressão, depressão grave, labilidade emocional, euforia, alucinação, neurose, reação paranóica, planejamento e tentativa de suicídio, ranger de dentes, pensamentos anormais; raro: histeria, sonambulismo, síndrome de abstinência.

Reprodutivo: pouco freqüente: dismenorréia (2), hemorragia intermenstrual (2); raro: amenorréia (2), balanopostite (1), aumento da mama (2), dor mamária (2), leucorréia (2), menorragia (2), vaginite atrófica (2).

(1) % baseada somente em indivíduos masculinos: 1005
(2) % baseada somente em indivíduos femininos: 1786

Distúrbios do sistema respiratório: pouco freqüente: bronceospasmo, tosse, dispnéia, epistaxe; raro: bradipnéia, hiperventilação, sinusite, rinite.

Sentidos especiais: pouco freqüente: acomodação anormal, conjuntivite, glaucoma, dor no ouvido, dor no olho, xerofitalmia; raro: lacrimejamento anormal, fotofobia, problema no campo visual.

Distúrbios no sistema urinário: pouco freqüente: disúria, edema de olho, incontinência urinária; raro: cálculo renal, poliúria, dor renal, retenção urinária.

Testes laboratoriais: elevações aminotransferases transaminases séricas (TGO e TGP) têm sido relatadas com pouca freqüência (aproximadamente 0,8%) em associação com administração de sertralina. Estas elevações enzimáticas habitualmente ocorrem dentro de primeira à nona semana de tratamento e diminuem rapidamente após interrupção do fármaco.

Terapia com sertralina foi associada com pequenos aumentos na média total de colesterol (aproximadamente 3%) e triglicerídeos (aproximadamente 5%), e uma pequena diminuição na média de ácido úrico sérico (aproximadamente 7%), aparentemente sem importância clínica.

SUPERDOSE

Experiência humana: foram relatadas mortes envolvendo superdosagem com sertralina, principalmente em associação a outros fármacos e/ou álcool. Portanto, qualquer superdosagem deve ser tratada rigorosamente. Os sintomas de superdosagem incluem: efeitos adversos mediados pela serotonina tais como sonolência, distúrbios gastrintestinais (como náusea e vômito), taquicardia, tremor, agitação e tontura. Coma foi reportado com menor freqüência.

Controle de superdosagem: não existe antídoto específico para sertralina. Deve-se estabelecer e manter as vias aéreas, garantindo ventilação e oxigenação. Carvão ativado pode ser administrado com sorbitol pode ser tão ou mais eficaz do que lavagem e deve ser considerado no tratamento da superdosagem.

A indução de vômito não é recomendada.

É recomendada a monitorização de sinais cardíacos e vitais em conjunto com medidas sintomáticas gerais e de apoio.

Devido ao amplo volume de distribuição da sertralina, diurese forçada, diálise, hemoperfusão e transfusões de sangue provavelmente não trariio benefícios.

ARMAZENAGEM

Conservar o fármaco em temperatura ambiente (entre 15 a 30°C). Proteger da luz e da umidade.
O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

TOLREST® 50 mg e 100 mg
MS-1.1213.0169

TOLREST® 25 mg e 75 mg
MS-1.1213.0371

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães
CRF-SP nº 12.449

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira
Lote, fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC
Central de Atendimento ao Cliente
0800 701 4000
cac@biosintetica.com.br
8:00 h às 17:00 h seg. a sex.
8:00 h às 12:00 h sáb.

PH 1671 - BU 01 - CPD-3195904/D/2008

Impressão em preto